



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 233/72, A61K 31/415</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/23464</b>
		(43) Date de publication internationale: 3 juillet 1997 (03.07.97)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/02029</p> <p>(22) Date de dépôt international: 19 décembre 1996 (19.12.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/15323 22 décembre 1995 (22.12.95) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL UCLAF [FR/FR]; 102, route de Noisy, F-93230 Romainville (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CLAUSSNER, André [FR/FR]; 62, rue Marc-Vieville, F-93250 Villemomble (FR). GOUBET, François [FR/FR]; 54, rue des Volontaires, F-75015 Paris (FR). TEUTSCH, Jean-Georges [FR/FR]; Résidence Lavoisier, Bâtiment 3, 3, rue Lavoisier, F-93500 Pantin (FR).</p> <p>(74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Roussel Uclaf, 111, route de Noisy, F-93235 Romainville Cédex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>

(54) Title: PHENYLIMIDAZOLIDINES AND USE THEREOF AS AN ANTIANDROGENIC AGENT

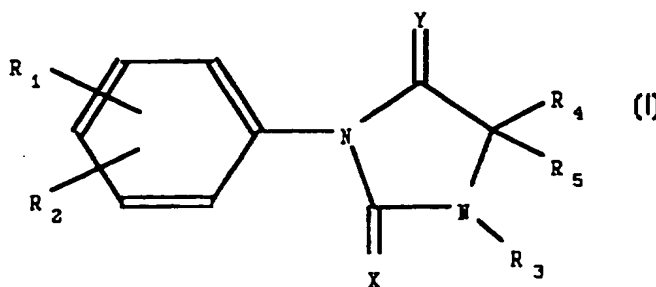
(54) Titre: PHENYLIMIDAZOLIDINES ET LEUR UTILISATION COMME AGENT ANTI-ANDROGENE

## (57) Abstract

Products of formula (I), wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are particularly cyano and trifluoromethyl, R<sub>3</sub> is particularly alkyl, alkenyl or alkynyl optionally substituted by nitrooxy or carbonyloxy, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are particularly methyl optionally substituted by fluorine, and X and Y are particularly oxygen, as well as salts and isomers thereof, are disclosed.

## (57) Abrégé

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I), dans laquelle: R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent notamment cyano et trifluorométhyle, R<sub>3</sub> représente notamment alkyle, alkényle ou alkynyle, substitué notamment par nitrooxy ou carbonyloxy, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent notamment méthyle éventuellement substitué par fluor, X et Y représentent notamment oxygène, ainsi que leurs sels et isomères.



# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

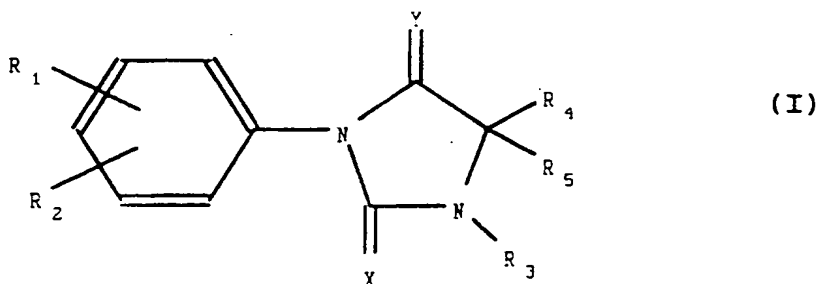
## PHENYLIMIDAZOLIDINES ET LEUR UTILISATION COMME AGENT ANTI-ANDROGENE

5

La présente invention concerne de nouvelles phénylimi-  
dazolidines comportant notamment un radical nitrooxy ou  
carbonyloxy, leur procédé de préparation, les nouveaux inter-  
médiaires obtenus, leur application à titre de médicaments,  
10 leur nouvelle utilisation et les compositions pharmaceutiques  
les renfermant.

La présente invention a pour objet les produits de  
formule (I) :

15



20

dans laquelle :

$R_1$  et  $R_2$ , identiques ou différents, sont choisis parmi les  
radicaux cyano, nitro, trifluorométhyle et les atomes d'halo-  
25 gène,

$R_3$  représente un radical aryle, arylalkyle, alkyle, alkényle  
ou alkynyle, linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 10  
atomes de carbone substitué par un radical choisi parmi les  
radicaux nitrooxy, alcoxycarbonyloxy, cycloalcoxycarbonyloxy,  
30 carboxyalcoxy, hydroxyacyle, hydroxyacyloxy, alcoxyacyle et  
alcoxyacyloxy, dans lesquels les radicaux alkyle, alcoxy,  
acyle et acyloxy sont linéaires ou ramifiés, renfermant au  
plus 10 atomes de carbone, le radical cycloalcoxy renferme 3  
à 7 chaînons, le radical carboxy est libre, salifié, estéri-  
35 fié ou amidifié et le radical hydroxy est libre, estérifié,  
éthérifié ou protégé,

$R_4$  et  $R_5$  soit identiques ou différents, représentent un  
radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4

atomes de carbone et éventuellement substitué par un atome d'halogène,

soit forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cyclique constitué de 3 à 7 chaînons et renfermant  
5 éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote,

X et Y, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre,

10 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

15 Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :  
- le terme halogène désigne les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

On préfère les atomes de fluor, de chlore ou de brome.  
- le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne les  
20 radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés.

On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 6 atomes de  
25 carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, n-pentyle et n-hexyle,

- le terme radical alkényle linéaire ou ramifié désigne les radicaux vinyle, allyle, 1-propényle, butényle, 1-butényle, pentényle ou hexényle ainsi que leurs isomères de position  
30 linéaires ou ramifiés.

Parmi les radicaux alkényle, on préfère les valeurs vinyle, allyle, n-butényle ou isobutényle,

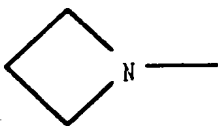
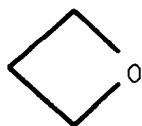
- le terme alkynyle désigne un radical linéaire ou ramifié ayant au plus 12 et préférentiellement 4 atomes de carbone  
35 tel que par exemple éthyne, propargyle, butynyle, pentynyle ou hexynyle.

Parmi les radicaux alkynyle, on préfère le radical propargyle.

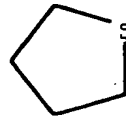
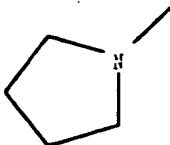
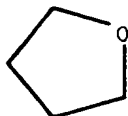
- le terme radical alcoxy linéaire ou ramifié désigne les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

- 5 - le terme radical cyclique constitué de 3 à 7 chaînons et renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote désigne d'une part un radical cycloalkyle qui désigne lui-même notamment les radicaux cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle et d'autre part un radical carbocyclique interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre tels que tout particulièrement les radicaux monocycliques hétérocycliques saturés. On peut citer par exemple les radicaux oxétan-
- 15 nyle, oxolannyle, dioxanyle, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, azétidine, oxétane et thiétane, et indiquer tout particulièrement :

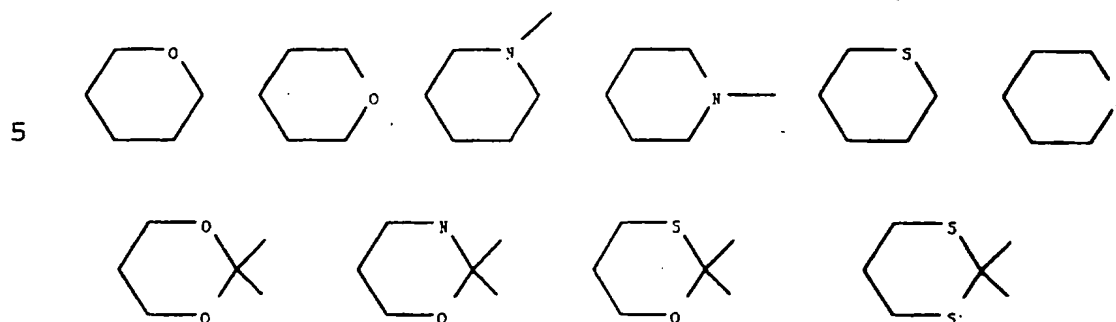
- les cycles à 4 chaînons comportant au plus 1 hétéroatome, tels que :



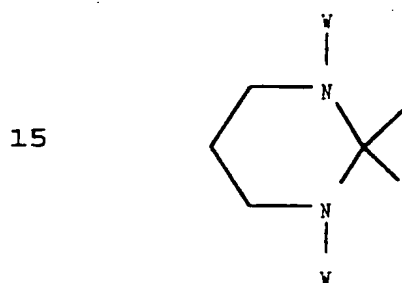
- 25 - les cycles à 5 chaînons comportant au plus 1 hétéroatome, tels que :



- 30 - les cycles à 6 chaînons comportant au plus 6 hétéroatomes, tels que :



On peut encore indiquer le radical :



- dans lequel W représente un radical alkyle ou aryle tels que
- 20 définis ci-dessus,
- le terme radical cycloalcoxy représente notamment les radicaux cyclobutoxy, cyclopentoxy ou cyclohexyloxy,
  - le terme radical acyle désigne de préférence les radicaux formyle, acétyle, propionyle, butyryle et benzoyle, mais

25 également les radicaux valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle et carbamoyle,

  - le terme radical acyloxy, désigne les radicaux dans lesquels les radicaux acyle ont la signification indiquée ci-dessus et par exemple les radicaux acétoxy ou propionyloxy,

30 - le terme aryle désigne les radicaux aryles carbocycliques tels que phényle ou naphtyle et les aryles hétérocycliques monocycliques à 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis de préférence parmi l'oxygène, le soufre et l'azote. Parmi les

35 aryles hétérocycliques à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyle, thiényle, pyrrolyle, thiazolyle, oxazolyle, imidazolyle, thiadiazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, tétrazolyle:

Parmi les aryles hétérocycliques à 6 chaînons, on peut citer les radicaux pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle.

Parmi les radicaux aryles condensés, on peut citer les radicaux indolye, benzofurannyle, benzothiényne, quinoléinyle.

On préfère les radicaux phényle, tétrazolyle et pyridyle.

- le terme arylalkyle désigne les radicaux résultant de la combinaison des radicaux alkyle et des radicaux aryle cités ci-dessus.

On préfère les radicaux benzyle, phényléthyle, pyridylméthyle, pyridyléthyle ou tétrazolylméthyle.

- les termes alcoxy- et cycloalcoxy- carbonyloxy, carboxy-alcoxy, hydroxy- et alcoxy-acyle et -acyloxy, représentent les radicaux dans lesquels les radicaux alcoxy, acyle et acyloxy ont les significations indiquées ci-dessus : on peut citer par exemple et de façon non exhaustive, les radicaux isopropyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, carbonyloxy, carboxybutyle, éthoxy, éthoxybutyle, hydroxyacétyloxy, hydroxypropionyloxy ou méthoxybutyloxy ; hydroxyacétoxy ou hydroxypropionyloxy ; méthoxy- ou éthoxy-propionyloxy.

A titre d'exemple et de façon non exhaustive, en plus des valeurs indiquées ci-dessus et de celles données ci-après, notamment dans la partie expérimentale,  $R_3$  peut ainsi notamment représenter le radical isopropyloxy- ou cyclohexyloxy ou cyclopentyloxy -carbonyloxybutyle ou les radicaux correspondants dans lesquels le reste isopropyloxy et le reste butyle prennent respectivement les autres valeurs des radicaux alcoxy et alkyle citées ci-dessus telle que, par exemple, pentoxy, butoxy, éthoxy, pentyle ou isopropyle ; de tels radicaux alkyle peuvent également être remplacés par des restes alkényle ou alkynyle tels que par exemple pentényle, butényle, propényle, pentynyle, butynyle ou allyle ou encore par des restes aryles ou arylalkyles tels que définis ci-dessus, tels que, par exemple, phényle, pyridyle, benzyle, phényléthyle, pyridylméthyle ou pyridyléthyle.

$R_3$  peut encore représenter par exemple les radicaux hydroxy-

méthylcarbonyléthyle, hydroxyméthylcarbonylméthyle, hydroxy-1-difluoro-2,2-butyle, hydroxy-1-difluoro-2,2-propyle, hydroxyphénylméthyle, dihydroxyphénylméthyle, hydroxyphényle ou encore hydroxyméthylphényle.

5 Comme exemples particuliers de radical alkyle substitué par un atome d'halogène, on peut citer les radicaux mono-fluoro-, chloro- ou bromo-méthyle, éthyle et -isopropyle.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être libres, salifiés, estérifiés ou amidifiés par  
10 les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

- parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou  
15 des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la  
20 procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.

On préfère les sels de sodium ou de potassium.

- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple,  
25 ple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butoxy-, isobutoxy- et tert-butoxy-carbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino  
30 ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

On peut également citer des radicaux formés avec les  
35 restes esters facilement clivables tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ; les radicaux acyloxyalkyle tels que pivaloyloxyméthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxyméthyle ou acétoxyéthyle ; les radicaux alkyloxycarbonyloxy



alkyle tels que les radicaux méthoxycarbonyloxy méthyle ou éthyle, les radicaux isopropyloxy carbonyloxy méthyle ou éthyle.

Une liste de tels radicaux esters peut-être trouvée par exemple dans le brevet européen EP 0 034 536.

Par carboxy amidifié on entend les groupes du type  $-\text{CON}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$  dans lesquels les radicaux  $\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle.

Parmi les groupes  $-\text{CON}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$  définis ci-dessus, on préfère ceux dans lesquels le radical  $-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$  représente le radical amino, mono ou diméthylamino.

Le radical  $\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$  peut également représenter un hétérocycle qui peut ou non comporter un hétéroatome supplémentaire. On peut citer les radicaux pyrrolyle, imidazolyle, indolyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle. On préfère les radicaux pipéridino ou morpholino.

Des exemples de groupement protecteur du radical hydroxyle protégé sont donnés notamment dans le livre usuel de l'homme du métier : Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene, Harvard University, imprimé en 1981 par Wiley-Interscience Publishers, John Wiley & Sons.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique, acide métasulfobenzoïque et les acides aryldisulfoniques.

On peut citer plus particulièrement les sels formés avec

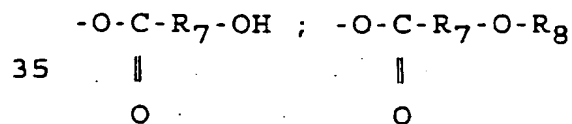
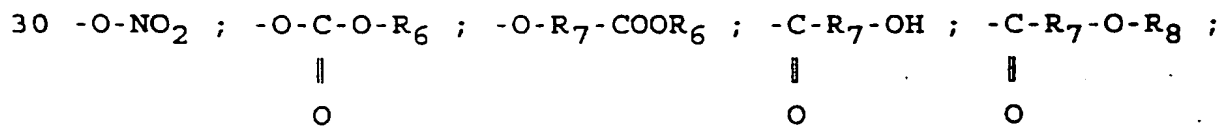
les acides chlorhydrique ou méthanesulfonique par exemple.

On peut rappeler que la stéréoisomérisie peut être définie comme l'isomérisie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans les formes bateau et chaise du cyclohexane et des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérisie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérisie géométrique ou isomérisie cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit, on peut noter que :

- les atomes d'hydrogène, que renferment les radicaux alkyle ou alkényle éventuellement substitués que peut représenter  $R_3$ , peuvent être des atomes de deutérium,
- les atomes de fluor, que peuvent représenter les atomes d'halogène, peuvent être un atome  $^{18}\text{F}$  utile pour l'imagerie médicale.

$R_3$  représente ainsi notamment un radical phényle, pyridyle, benzyle, phénéthyle, pyridylalkyle, alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 10 atomes de carbone, et substitué par un radical choisi parmi les radicaux :

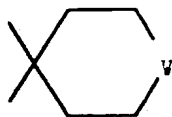


avec  $R_6$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou

acyle, linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle renfermant 3 à 7 chaînons, et  $R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents représentent un radical alkyle ou acyle, linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone.

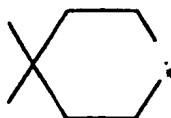
La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :  $R_1$  et  $R_2$  soit représentent tous deux un atome de chlore, soit identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux cyano, nitro et trifluorométhyle,  $R_3$  représente un radical phényle, pyridyle, phénylalkyle, pyridylalkyle, alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone, substitué par un radical choisi parmi les radicaux nitrooxy, hydroxy- acyle, alcoxy-, acyloxy- et cycloalcoxy- carbonyloxy, dans lesquels radicaux, le cas échéant, les radicaux acyle, acyloxy et alcoxy sont linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et le radical hydroxyle est libre, estérifié ou protégé,  $R_4$  et  $R_5$  soit, identiques ou différents, représentent un radical méthyle éventuellement substitué par un atome d'halogène, soit forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, dioxanyle ou

25 un radical



dans lequel W représente un atome d'oxygène, de soufre ou le radical -NH, X et Y, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques

desdits produits de formule (I).

Le radical  représente notamment le radical

pipéridyle ou tétrahydropyrannyle.

La présente invention a particulièrement pour objet les  
5 produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

$R_1$  et  $R_2$  représentent un radical cyano et un radical trifluorométhyle,

$R_3$  représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle,  
10 linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 4 atomes de carbone substitué par un radical choisi parmi les radicaux nitrooxy et -O-C-O- $R_9$

||

O

15 dans lequel  $R_9$  représente, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle renfermant 5 ou 6 chaînons,

$R_4$  et  $R_5$  soit, identiques ou différents, représentent un radical méthyle éventuellement substitué par un atome de fluor,  
20 soit forment avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un radical cyclohexyle

X et Y représentent un atome d'oxygène,  
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possi-  
25 bles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans  
30 laquelle  $R_4$  et  $R_5$  représentent un radical méthyle et  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X et Y ont les significations indiquées ci-dessus.

Parmi les produits préférés de l'invention, on peut citer plus précisément les produits de formule (I) telle que

définie ci-dessus dont les noms suivent :

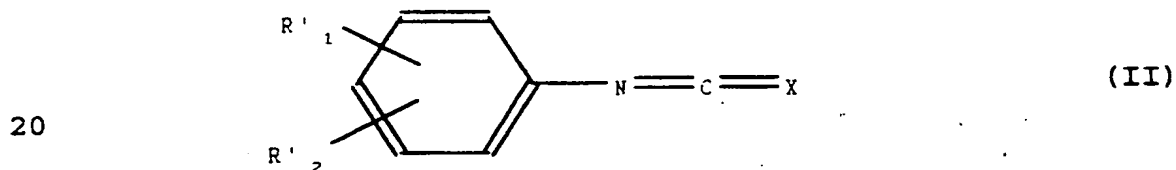
- carbonate de 4-(3-(4-cyano-3-(trifluorométhyl)phényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)butyle et de 1-méthyl-éthyle,

5 - 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-(4-nitrooxybutyl)-1 imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)benzonitrile,

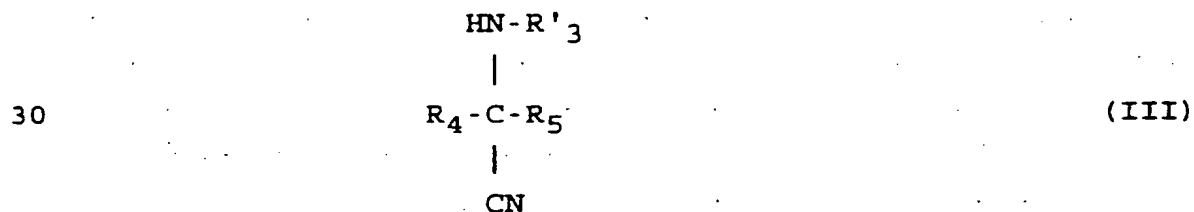
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a aussi pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que :

15 soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :

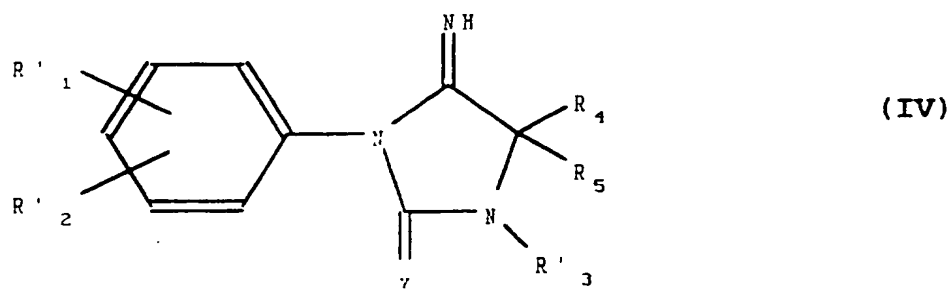


dans laquelle  $R'_1$  et  $R'_2$  ont les significations indiquées ci-dessus, respectivement pour  $R_1$  et  $R_2$ , dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et X a la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III) :



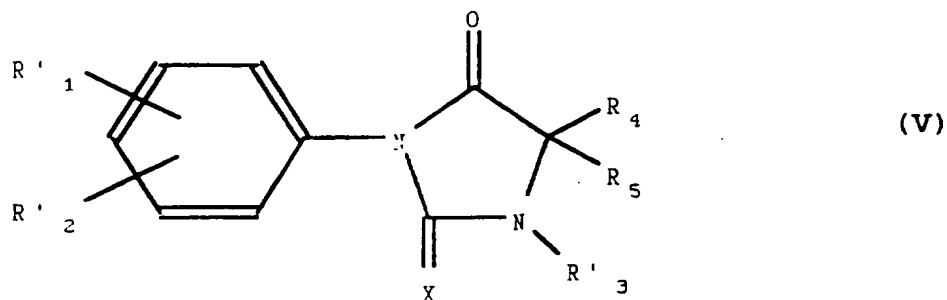
dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  ont les significations indiquées ci-dessus, et  $R'_3$  a la signification indiquée ci-dessus pour  $R_3$ , dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, pour obtenir un produit de formule (IV) :

5



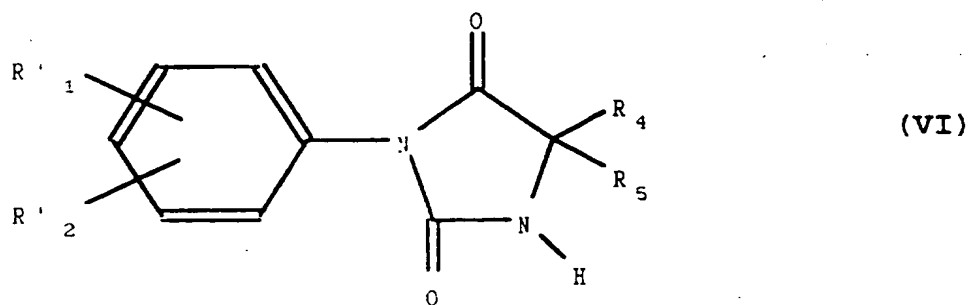
dans laquelle X, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations indiquées ci-dessus,  
 10 que l'on transforme en un produit de formule (V) :

15



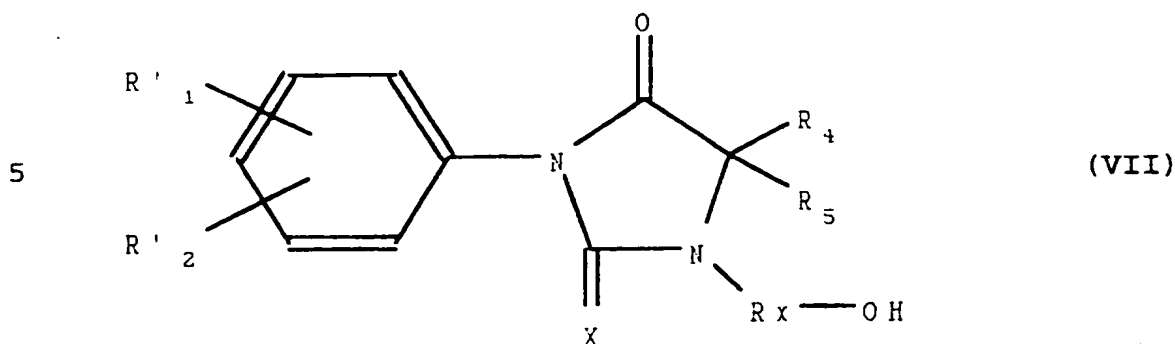
20 dans laquelle X, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations indiquées ci-dessus,  
 soit l'on fait agir un produit de formule (VI) :

25



30

dans laquelle R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations indiquées ci-dessus, avec un réactif de formule Hal-R'<sub>3</sub> dans laquelle R'<sub>3</sub> a la signification indiquée ci-dessus, et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir les produits  
 35 correspondants de formule (V) telle que définie ci-dessus dans laquelle X représente un atome d'oxygène,  
 soit l'on fait agir sur un produit de formule (VII) :



10 dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $X$  ont les significations indiquées ci-dessus,

et  $R_x$  représente un radical aryle, arylalkyle, alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 10 atomes de carbone, que l'on soumet :

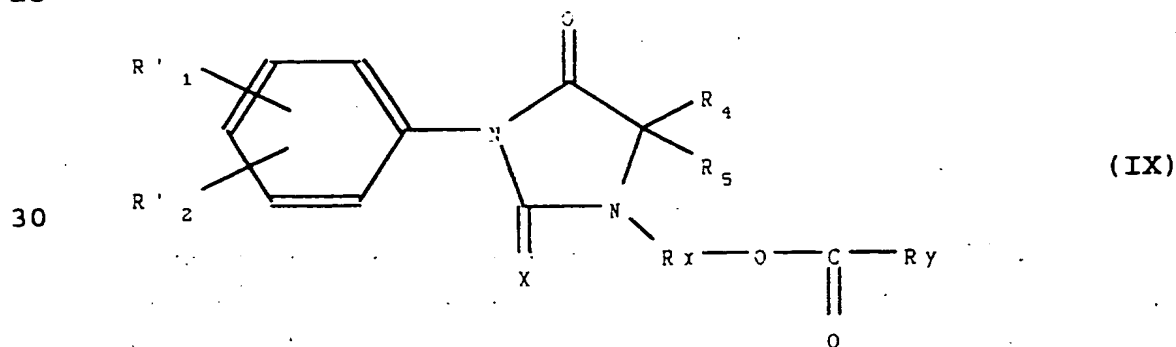
15 ou bien à l'action d'un composé de formule (VIII) :



20

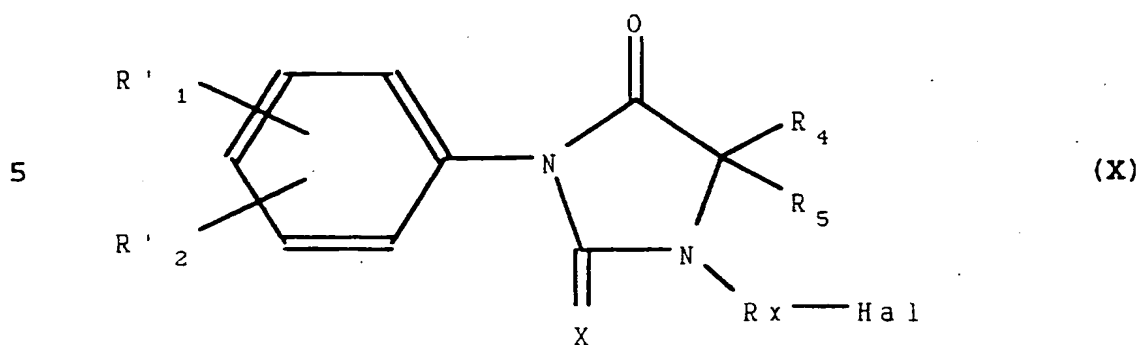
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Ry représente un radical choisi parmi les radicaux alcoxy, cycloalcoxy, hydroxyalkyle ou alcoxyalkyle, tels que définis ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (IX) :

25

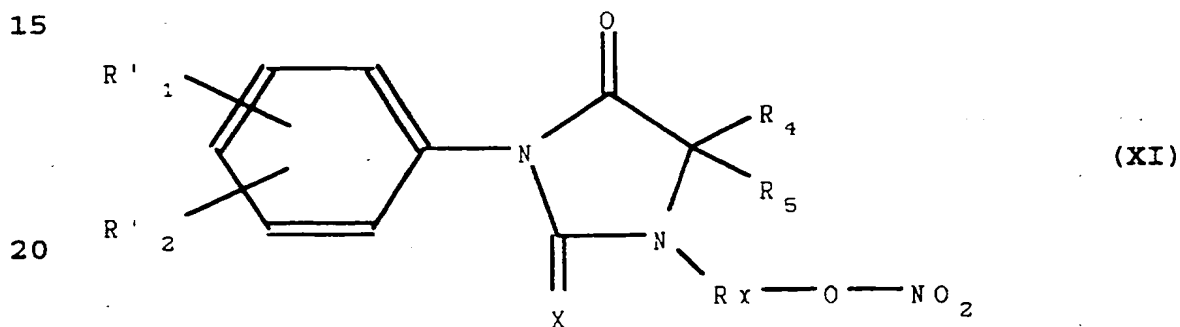


35 dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $X$ ,  $R_x$  et  $R_y$  ont les significations indiquées ci-dessus,

ou bien à une réaction d'halogénéation pour obtenir un produit de formule (X) :



10 dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $X$ ,  $R_x$  et  $Hal$  ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on soumet à l'action de nitrate d'argent pour obtenir le produit de formule (XI) :



dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $X$ ,  $R_x$  et  $Hal$  ont les significations indiquées ci-dessus,

25 produits de formules (IV), (V), (IX) et (XI) que, si nécessaire ou si désiré, pour obtenir des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, l'on peut soumettre à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

30 a) le cas échéant transformation du groupement  $>C=S$  que peut représenter  $>C=X$  en groupement  $>C=O$ ,  
 b) libération du radical  $OH$  que peut porter  $R'_3$ ,  
 c) réaction d'estérification ou éthérification du radical  $OH$  que peut porter  $R_3$ ,  
 35 d) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs,  
 e) le cas échéant action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification,



f) réaction de dédoublement des formes racémiques; lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

5 L'action des produits de formule (II) avec les produits de formule (III) pour obtenir les produits de formule (IV) peut être effectuée en présence de chlorure de méthylène, à une température d'environ  $-30^{\circ}\text{C}$ , ou encore dans un solvant organique tel que le tétrahydrofurane ou le dichloroéthane, 10 mais on peut également utiliser l'éther éthylique ou l'éther isopropylique.

On opère en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine ou encore la pyridine ou la méthyléthylpyridine.

15 Les éventuelles fonctions réactives qui sont éventuellement protégées, peuvent être notamment les fonctions hydroxy. On utilise pour protéger ces fonctions des groupements protecteurs usuels comme indiqué ci-dessus. On peut citer par exemple et de façon non exhaustive, les radicaux tétrahydro- 20 pyrannyle, triméthylsilyle, triphénylméthyle ou tert-butyl diméthylsilyle ou encore les groupements protecteurs, connus dans la chimie des peptides comme indiqué par exemple dans le brevet français BF 2.499.995 dont le contenu est incorporé ici par référence.

25 Dans le produit de formule (III),  $R_4$  et  $R_5$  peuvent former un radical cyclique avec l'atome de carbone qui les porte tel que notamment un radical cyclohexyle.

Les réactions éventuelles d'élimination des groupements protecteurs sont effectuées selon les méthodes usuelles 30 connues de l'homme du métier ou, par exemple, comme indiqué dans le brevet BF 2.499.995. Le mode préféré d'élimination est l'hydrolyse acide à l'aide des acides choisis parmi les acides chlorhydrique, benzène sulfonique ou para toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique. On préfère l'acide 35 chlorhydrique.

La réaction éventuelle d'hydrolyse du groupement  $>\text{C}=\text{NH}$  en groupement carbonyle pour transformer notamment le produit de formule (IV) en produit de formule (V) est effectuée de

préférence à l'aide d'un acide tel que l'acide chlorhydrique aqueux, par exemple au reflux.

L'action sur les produits de formule (VI) du réactif de formule  $\text{Hal-R}'_3$  pour obtenir les produits de formule (V) est effectuée en présence d'une base forte telle que l'hydru-  
5 de sodium ou de potassium. On peut opérer par réaction de transfert de phase en présence de sels d'ammonium quaternaires tels que les sels de tétrabutyl ammonium dihydrogénophosphate.

10 La transformation du radical OH en radical halogène des produits de formule (VII) pour obtenir les produits de formule (X) peut être réalisée dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que notamment dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofur et action  
15 d'un dérivé halogéné tel que notamment, lorsque l'atome d'halogène est un atome de fluor, le diéthylaminotrifluoro-sulfure (DAST).

On peut également faire agir au préalable de l'anhydride triflique pour obtenir le triflate correspondant que l'on  
20 échange ensuite avec le fluorure correspondant ainsi qu'il est décrit ci-après dans les exemples et notamment par action du fluorure de tétrabutylammonium.

Lorsque l'atome d'halogène est un atome de brome, de chlore ou d'iode, on peut agir selon les conditions usuelles  
25 connues de l'homme du métier telle que notamment par action, en présence de triphénylphosphine, de l'agent halogénant correspondant tel que par exemple le tétrabromure de carbone, le tétrachlorure de carbone ou encore de l'iode.

Des réactions de transformation du radical OH du produit  
30 de formule (VII) pour obtenir les produits de formules (IX) et (XI) telles que définies ci-dessus dans lesquelles  $\text{R}_3$  a la signification indiquée ci-dessus, sont données, à titre d'exemple et de façon non exhaustive, dans les préparations des exemples 1 à 4 décrites ci-après.

35 L'estérification éventuelle du radical OH libre est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser par exemple un acide ou un dérivé fonctionnel, par exemple un anhydride tel que l'anhydride acétique en présence d'une base

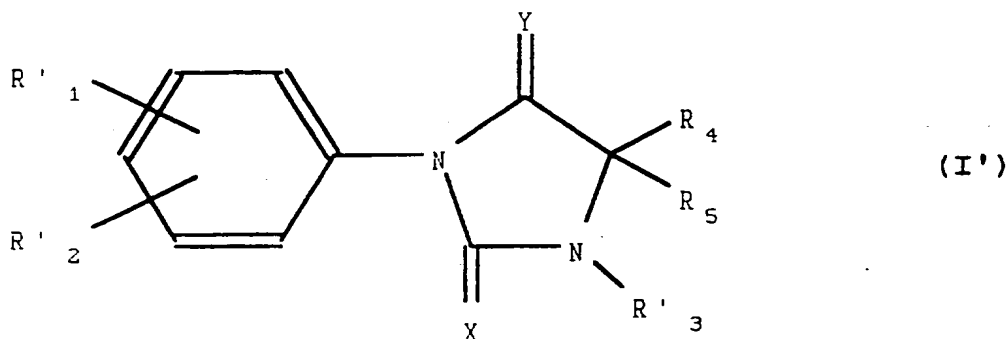
telle que la pyridine.

L'estérification, la salification ou l'amidification éventuelle du radical COOH est effectuée dans les conditions classiques connues de l'homme du métier telles que, par exemple, pour l'amidification, l'utilisation d'une amine primaire ou secondaire sur un dérivé fonctionnel de l'acide par exemple un anhydride symétrique ou mixte.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I') :

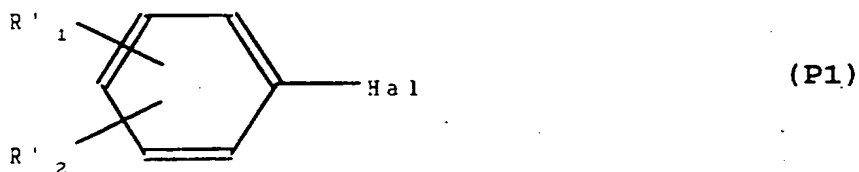
10

15



dans laquelle X, Y, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis comme ci-dessus, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (P1) :

25



dans laquelle R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> ont les significations précédentes et Hal représente un atome d'halogène avec un produit de formule (P2) :

30

35



dans laquelle X, Y, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations indiquées ci-dessus, la réaction s'effectuant en présence

d'un catalyseur et éventuellement d'un solvant.

En ce qui concerne les produits de formule (P2), le terme Hal désigne de préférence l'atome de chlore, mais peut aussi représenter un atome de brome ou d'iode.

5 Les conditions réactionnelles d'un tel procédé sont notamment celles décrites dans EP 0494819.

Les produits objet de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques, notamment ils se fixent sur le récepteur des androgènes et ils présentent une  
10 activité anti-androgénique.

Des tests donnés dans la partie expérimentale illustrent ces propriétés.

Ces propriétés rendent les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, de la présente invention utilisables  
15 comme médicaments principalement pour :

- le traitement des adénomes et des néoplasies de la prostate ainsi que l'hypertrophie bénigne de la prostate, seul ou en association avec des analogues de la LHRH. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement de tumeurs bénignes ou  
20 malignes possédant des récepteurs aux androgènes et plus particulièrement les cancers du sein, de la peau, des ovaires, de la vessie, du système lymphatique, du rein et du foie,

- le traitement d'affections cutanées tel que l'acné,  
25 l'hyperséborrhée, l'alopécie ou l'hirsutisme. Ces produits peuvent donc être utilisés en dermatologie seuls ou en association avec des antibiotiques tels que les dérivés des acides azélaïque et fusidique, l'érythromycine, ainsi que des dérivés de l'acide rétinoïque ou un inhibiteur de la 5 $\alpha$ -  
30 réductase tel que le (5 $\alpha$ , 17 $\beta$ )-1,1-diméthyléthyl 3-oxo 4-aza-androst-1-ène 17-carboxamide (ou Finastéride, Merck 11ème ed.) pour le traitement de l'acné, l'alopécie ou l'hirsutisme. Ils peuvent également être associés à un produit stimulant la croissance des cheveux tel que le Minoxidil pour le  
35 traitement de l'alopécie.

Les produits de formule (I), telle que définie ci-dessus, sous forme radioactive (tritium, carbone 14, iode 125 ou fluor 18) peuvent encore être utilisés comme marqueurs

spécifiques des récepteurs aux androgènes. Ils peuvent aussi être utilisés en diagnostic en imagerie médicale.

Les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, peuvent également être utilisés dans le domaine vétérinaire pour le traitement de troubles comportementaux tel que l'agressivité, d'affections androgénodépendantes, tel que le circum analum chez le chien et de tumeurs présentant des récepteurs aux androgènes. Ils peuvent également être utilisés pour provoquer une castration chimique chez l'animal.

10 L'invention a donc pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques ou optiquement actives, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux  
15 ou organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :  
R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent un radical cyano et un radical trifluorométhyle,  
20 R<sub>3</sub> représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 4 atomes de carbone substitué par un radical choisi parmi les radicaux nitrooxo et -O-C-O-R<sub>9</sub>

25



dans lequel R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle renfermant 5 ou 6 chaînons,  
30 R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> soit, identiques ou différents, représentent un radical méthyle éventuellement substitué par un atome de fluor, soit forment avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un radical cyclohexyle

35 X et Y représentent un atome d'oxygène, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux

et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de formule (I).

L'invention a également pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits suivants :

- carbonate de 4-(3-(4-cyano-3-(trifluorométhyl)phényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)butyle et de 1-méthyl-éthyle,
  - 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-(4-nitrooxybutyl)-1 imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)benzonitrile,
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de formule (I).

Les produits peuvent être administrés par voie parentérale, buccale, perlinguale, rectale ou topique.

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, un au moins des médicaments de formule (I), telle que définie ci-dessus.

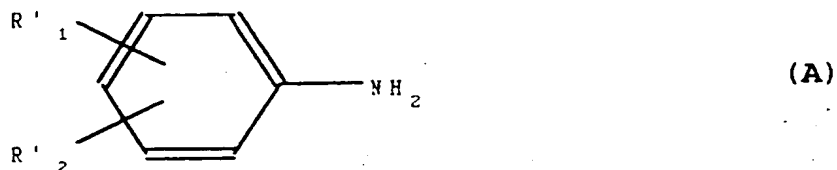
Ces compositions peuvent être présentées sous forme de solutions ou de suspensions injectables, de comprimés, de comprimés enrobés, de capsules, de sirops, de suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions. Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions, tels que les véhicules aqueux ou non, le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 10 mg à 500 mg par jour chez l'homme, par voie orale.

Les produits de formule (II) utilisés au départ de l'in-

vention peuvent être obtenus par action du phosgène lorsque X représente un atome d'oxygène ou du thiophosgène lorsque X représente un atome de soufre sur l'amine correspondante de formule (A) :

5



10 dans laquelle  $R'_1$  et  $R'_2$  ont les significations indiquées ci-dessus.

Un produit de ce type est notamment décrit dans le brevet français BF 2.329.276.

Des amines de formule (A) sont décrites dans le brevet  
15 européen EP 0.002.892 ou le brevet français BF 2.142.804.

Les produits de formule (III) sont connus ou peuvent être préparés à partir de la cyanhydrine correspondante selon le procédé décrit dans les publications : J. Am. Chem. Soc. (1953), 75, 4841, BEIL I 4 526 ou J. Org. Chem. 27 2901  
20 (1962).

Les produits de formule (III) peuvent également être obtenus par action d'un produit de formule  $R'_3$  Hal sur le 2-cyano 2-amino propane. Un exemple de préparation de ce type est décrit dans la référence :  
25 - Jilek et Coll. Collect. Czech. Chem. Comm. 54(8) 2248 (1989).

Les produits de départ formules (P1), (P2) et (VIII) telles que définies ci-dessus, sont connus et disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés selon des méthodes  
30 connues de l'homme de métier.

Le composé de formule (VIII) peut notamment être un chloroformiate d'alkyle ou de cycloalkyle, ainsi qu'il est indiqué dans la préparation des exemples 1 à 3.

La préparation de produits de formule (P2) est décrite  
35 notamment dans les publications suivantes :

- Zhur. Prékklad. Khim. 28, 969-75 (1955) (CA 50, 4881a, 1956)
- Tétraèdron 43, 1753 (1987)
- J. Org. Chem. 52, 2407 (1987)

- Zh. Org. Khim. 21, 2006 (1985)
  - J. Fluor. Chem. 17, 345 (1981)
- ou dans les brevets :
- allemand DRP 637.318 (1935)
- 5 - européen EP 0.130.875
- japonais JP 81.121.524.

Les produits de formule (P2) qui sont des dérivés de l'hydantoïne sont largement utilisés et cités dans la littérature comme par exemple dans les articles suivants :

- 10 - J. Pharm. Pharmacol., 67, Vol. 19(4), p. 209-16 (1967)
- Khim. Farm. Zh., 67, Vol. 1 (5) p. 51-2
  - Brevet allemand 2.217.914
  - Brevet européen 0.091.596
  - J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, p. 219-21 (1974).

- 15 Les produits de départ de formules (VI) et (VII) peuvent être préparés notamment comme indiqué dans les demandes de brevets EP 0494819 ou EP 0580459.

L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits indus-  
20 triels nouveaux utilisables comme intermédiaires pour la préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus, les produits de formules (IV) et (V) telles que définies ci-dessus.

La présente invention a également pour objet l'utilisa-  
25 tion des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des adénomes et des néoplasies de la prostate ainsi que de l'hypertrophie bénigne de la prostate, seul ou en association avec des analogues de la LHRH, au traitement  
30 d'affections cutanées tel que l'acné, l'hyperséborrhée, l'alopécie ou l'hirsutisme ou en diagnostic en imagerie médicale.

La présente invention a particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie  
35 ci-dessus, dans laquelle  $R_3$  représente un radical substitué par le radical nitrooxy, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement d'affections cutanées telle que l'acnée, l'alopécie ou l'hirsutisme.



Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

**EXEMPLE 1** : carbonate de 4-(3-(4-cyano-3-(trifluorométhyl)-phényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)butyle et de 5 1-méthyléthyle

on introduit 0,369 g de 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-(4-hydroxybutyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile obtenu à l'exemple 1 de EP 0580459, 24 ml de diméthylaminopyridine, en solution dans 3,5 mg de pyridine séchée sur 10 potasse, refroidit à 0°C et ajoute 2 ml d'une solution toluénique de chloroformiate d'isopropyle 1 M. Après 2 h 15 d'agitation, on verse sur 30 g (eau + glace) et extrait à l'éther. Les phases étherées sont réunies, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchées. On reprend 15 l'huile obtenue avec du toluène et évapore à sec sous pression réduite. Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 100-3, on obtient 0,413 g de produit attendu (cristaux blancs). F=82°C.

**ANALYSES :**

20 Microanalyse pour  $C_{21}H_{24}F_3N_3O_5$  : 455,44

	C%	H%	F%	N%
calculés	55,38	5,31	12,51	9,23
trouvés	55,4	5,2	12,7	9,2
I.R. $CHCl_3$ ( $cm^{-1}$ )				

25 Absence de OH

C=N	2235
C=O	1779-1745-1725
Aromatiques	1616-1575-1505.

**EXEMPLE 2** : carbonate de 4-[3-[4-cyano-3-(trifluorométhyl)-phényl]-5,5-diméthyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl] butyle et de 30 cyclohexyle

On procède comme à l'exemple 1, à partir de 740 mg de 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-(4-hydroxybutyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile obtenu à l'exemple 1 de 35 EP 0580459, 48 mg de 4-diméthylaminopyridine et 7 ml de pyridine, refroidit à 10°C ± 2°C et ajoute 650 mg chloroformiate de cyclohexyle. On procède comme à l'exemple 1 et après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de

méthylène-acétate d'éthyle : 97-3, on obtient 948 mg de produit attendu. F = 121-122°C.

Analyses :

Microanalyse pour  $C_{24}H_{28}F_3N_3O_5$  : 495,5

5		C%	H%	F%	N%
	calculés	58,18	5,70	11,50	8,48
	trouvés	58,2	5,8	11,3	8,4
	IR (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>				
	C=N	2235			
10	>=O	1779 - 1725			
	Aromatiques	1614 - 1579 - 1552 - 1505			

EXEMPLE 3 : carbonate de 4-[3-[4-cyano-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,5-diméthyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl] butyle et de cyclopentyle

- 15 On procède comme à l'exemple 2, à partir de 740 mg de 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-(4-hydroxybutyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile obtenu à l'exemple 1 de EP 0580459, 48 mg de 4-diméthylaminopyridine et 7 ml de pyridine, refroidit au bain de glace et ajoute 600 mg de chloro-
- 20 formiate de cyclopentyle. En procédant comme à l'exemple 2, on obtient 904 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = 81-82°C.

ANALYSES :

Microanalyse pour  $C_{23}H_{26}F_3N_3O_5$  : 481,47

25		C%	H%	%F	N%
	calculés	57,37	5,44	11,84	8,73
	trouvés	57,5	5,4	11,7	8,7
	IR (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>				
	C=N	2238			
30	>=O	1779 - 1725			
	Aromatiques	1612 - 1575 - 1505			

EXEMPLE 4 : 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-(4-nitrooxybutyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

- STADE 1 : 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-(4-iodobutyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile
- 35

On introduit 787 mg de triphényl phosphine, 204 mg d'imidazole, 762 mg d'iode, 5 ml de chlorure de méthylène, agite la suspension 45 mn à température ambiante, puis ajoute

en 3 mn environ, 1,1 g de 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-(4-hydroxybutyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile obtenu à l'exemple 1 de EP 0580459 dans 7 ml de chlorure de méthylène. On rince avec 1 ml de chlorure de méthylène et agite 4 heures à température ambiante.

On essore l'insoluble, rince avec du chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium puis à l'eau salée et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 97-3. Après cristallisation dans l'éther, on obtient 1,26 g de produit attendu (cristaux blancs). F = 87-88°C.

#### Analyses physiques :

Microanalyses pour  $C_{17}H_{17}F_3IN_3O_2$  : 479,24

15		C%	H%	FM	I%	N%
	calculés	42,61	3,57	11,89	26,48	8,77
	trouvés	42,7	3,3	11,9	26,2	8,5

IR ( $CHCl_3$ )  $cm^{-1}$

C=N 2238

20 C=O 1779 - 1725

Aromatiques 1615 - 1579 - 1505

UV (EtOH)

Max 261 nm  $\epsilon$  = 14900

infl 286 nm  $\epsilon$  = 3500

25 STADE 2 : 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-(4-nitrooxybutyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile

On introduit 1 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, dans 10 ml d'acétonitrile et ajoute à la solution obtenue, 426 mg de nitrate d'argent. On laisse agir 16 heures à température ambiante, essore l'insoluble, rince 2 fois au chlorure de méthylène et évapore. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 99-1, on obtient 845 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = 74-75°C.

#### 35 Analyses physiques :

Microanalyses pour  $C_{17}H_{17}F_3N_4O_5$  : 414,34

	C%	H%	F%	N%
calculés	49,28	4,13	13,75	13,52

% trouvés      49,2      4,0      13,7      13,5  
IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>  
C=N                      2238  
>=O                      1780 - 1725  
5 ONO<sub>2</sub>                      1636  
Aromatiques              1616 - 1575 - 1505  
UV (EtOH)  
Max 261 nm              ε = 15500  
infl 286 nm              ε = 3500

10 EXEMPLE 5 :

On a préparé des comprimés ayant la composition suivante:

- Produit de l'exemple 1 ..... 100 mg
  - Excipient q.s. pour un comprimé terminé à ..... 300 mg
- 15 (Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

20 1) Etude de l'affinité des produits de l'invention pour le récepteur androgène

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 180-200 g, castrés de 24 heures, sont sacrifiés, les prostates prélevées, pesées et homogénéisées à 0°C à l'aide d'un potter verre-verre, dans  
25 une solution tamponnée (Tris 10mM, saccharose 0,25M, PMSF (phénylméthanesulfonylfluoride) 0,1mM, Molybdate de sodium 20mM, HCl pH 7,4 ; auxquels on ajoute extemporanément 2mM de DTT (DL dithiothreitol), à raison de 1 g de tissu pour 8 ml de tampon.

30 L'homogénat est ensuite ultracentrifugé à 0°C, 30 minutes à 209 000 g. Des aliquotes du surnageant obtenu (=cytosol), sont incubées 30 minutes et 24 heures à 0°C, avec une concentration constante (T) de Testostérone tritiée et en présence de concentrations croissantes (0 à 2500.10<sup>-9</sup>M), soit  
35 de testostérone froide, soit des produits à tester. La concentration de Testostérone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la méthode d'adsorption au charbon-dextran.

**Calcul de l'affinité relative de liaison (ARL).**

On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée B/T en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de référence froide et B/T en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé. On détermine la droite d'équation

$$I_{50} = (B/T_{\max} + B/T_{\min})/2.$$

B/T max = % de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T).

- 10 B/T min = % de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide ( $2500 \cdot 10^{-9}M$ ).

Les intersections de la droite  $I_{50}$  et des courbes, permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50 % la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur. L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminé par l'équation  $ARL = 100 \cdot (CH)/(CX)$ .

On obtient les résultats suivants exprimés en ARL.

- 20 Produit de référence (Testostérone) : 100

TABLEAU 1

	Produit de l'exemple	ARL : Incubation 24 heures
25	1	19

2) Détermination de l'effet de réduction sur la glande costovertébrale du hamster

L'activité locale (topique) d'un antiandrogène se détermine par la réduction qu'il entraîne de la surface de la glande costovertébrale du hamster (ci-après G.C.V.), organe androgénodépendant se situant sur les flancs de l'animal.

Les animaux sont des hamsters mâles pesant environ 140 g, âgés de 14 semaines provenant de l'élevage Charles River (USA), ils sont maintenus en photopériode longue (16 h de lumière, 8 h d'obscurité). Les animaux sont traités tous les jours, exception faite du week-end, pendant 3 semaines

(14 administrations). Le produit à tester est appliqué, par voie topique, sur la G.C.V. droite, la gauche servant de témoin, la surface de la glande étant préalablement rasée. Les animaux sont sacrifiés par saignée carotidienne 24 h après le dernier traitement. Les G.C.V. sont prélevées, mesurées et pesées. L'activité locale d'un produit est déterminée par le % de diminution de la surface de la G.C.V. qu'il induit comparativement au 1er jour de l'expérience et comparativement aux animaux traités par le solvant seul.

10

TABLEAU 2

15

Produit de l'exemple	% réduction GCV à 3 µg/jour
1	-32

3) Détermination de l'effet de réduction du poids de la prostate chez le rat mâle entier

20 L'activité systémique d'un antiandrogène est déterminée par la réduction du poids de la prostate qu'il entraîne chez un animal entier.

Les animaux utilisés sont des rats mâles de souche Sprague Dawley pesant environ 200 g, âgés de 7 semaines, 25 provenant de l'élevage Iffa Credo (France). L'expérience se déroule sur deux semaines, exception faite du week-end.

Le produit peut être administré par voie orale, sous-cutanée ou percutanée.

Les solvants utilisés sont alors :

30 par voie orale : solution aqueuse 0,5 % de méthylcellulose sous un volume de 5 ml/kg,

par voie sous-cutanée : huile de germe de maïs 10 % d'éthanol sous un volume de 0,2 ml/kg,

et par voie percutanée : éthanol sous un volume de 50 µl sur 35 la peau préalablement rasée.

Le traitement s'effectue du jour 0 au jour 4 puis (après le week-end) du jour 7 au jour 10. Les animaux sont sacrifiés

le lendemain du dernier traitement par saignée carotidienne, les prostates sont prélevées et fixées dans de l'eau déminéralisée contenant 10 % de formol pendant 72 h. Elles sont ensuite disséquées et pesées. Le sang est prélevé afin de 5 déterminer, par dosage radioimmunologique, le taux de testostérone sérique. L'activité antiandrogénique du produit est exprimée en % de réduction du poids des prostates et en % de variation des taux de testostérone comparativement aux animaux traités par le solvant seul.

10

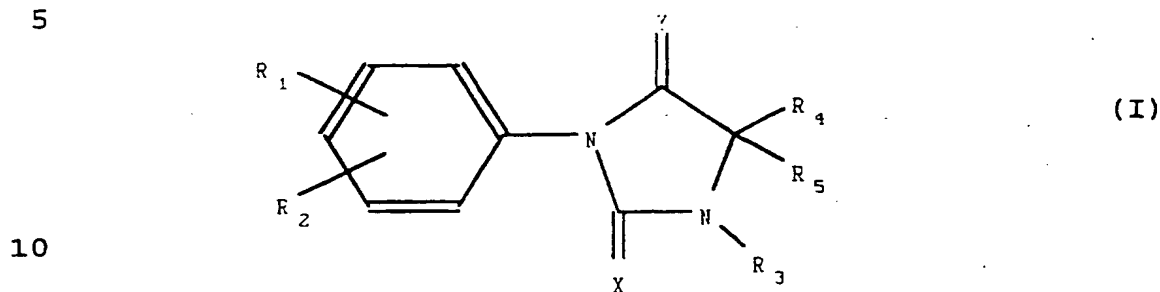
TABLEAU 3

15

Produit de l'exemple	% réduction du poids de prostate à 3 mg/kg P.O.
1	-5

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I) :



dans laquelle :

$R_1$  et  $R_2$ , identiques ou différents, sont choisis parmi les radicaux cyano, nitro, trifluorométhyle et les atomes d'halogène,

$R_3$  représente un radical aryle, arylalkyle, alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 10 atomes de carbone substitué par un radical choisi parmi les radicaux nitrooxy, alcoxycarbonyloxy, cycloalcoxycarbonyloxy, carboxyalcoxy, hydroxyacyle, hydroxyacyloxy, alcoxyacyle et alcoxyacyloxy, dans lesquels les radicaux alkyle, alcoxy, acyle et acyloxy sont linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 10 atomes de carbone, le radical cycloalcoxy renferme 3 à 7 chaînons, le radical carboxy est libre, salifié, estérifié ou amidifié et le radical hydroxy est libre, estérifié, éthérifié ou protégé,

$R_4$  et  $R_5$  soit identiques ou différents, représentent un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitués par un atome d'halogène,

soit forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cyclique constitué de 3 à 7 chaînons et renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote,

X et Y, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes



isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

5 2) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle :

$R_1$  et  $R_2$  soit représentent tous deux un atome de chlore, soit identiques ou différents sont choisis parmi les radicaux cyano, nitro et trifluorométhyle,

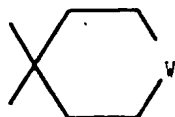
10  $R_3$  représente un radical phényle, pyridyle, phénylalkyle, pyridylalkyle, alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone, substitué par un radical choisi parmi les radicaux nitrooxy, hydroxy-

15 acyle, alcoxy-, acyloxy- et cycloalcoxy- carbonyloxy, dans lesquels radicaux, le cas échéant, les radicaux acyle, acyloxy et alcoxy sont linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et le radical hydroxyle est libre, estérifié ou protégé,

$R_4$  et  $R_5$  soit, identiques ou différents, représentent un 20 radical méthyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,

soit forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, dioxanyyle ou

un radical



25 dans lequel W représente un atome d'oxygène, de soufre ou le radical -NH,

X et Y, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes

30 isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

3) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2, dans laquelle :

$R_1$  et  $R_2$  représentent un radical cyano et un radical trifluorométhyle,

- 5  $R_3$  représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 4 atomes de carbone substitué par un radical choisi parmi les radicaux nitrooxy et -O-C-O- $R_9$



dans lequel  $R_9$  représente, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle renfermant 5 ou 6 chaînons,

- 15  $R_4$  et  $R_5$  soit, identiques ou différents, représentent un radical méthyle éventuellement substitué par un atome de fluor, soit forment avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés un radical cyclohexyle

- 20 X et Y représentent un atome d'oxygène, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques
- 25 desdits produits de formule (I).

4) Produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 3, dont les noms suivent :

- carbonate de 4-(3-(4-cyano-3-(trifluorométhyl)phényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)butyle et de 1-méthyl-

30 éthyle,

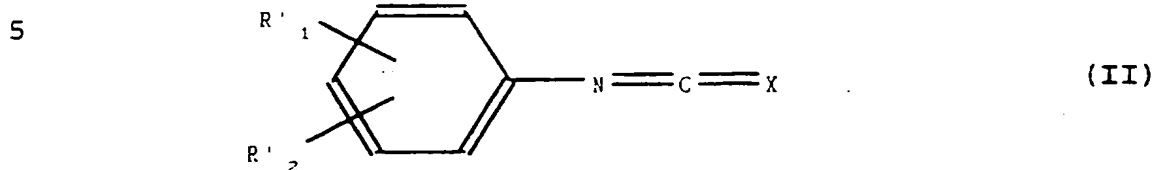
- 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-(4-nitrooxybutyl)-1 imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)benzonitrile,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques

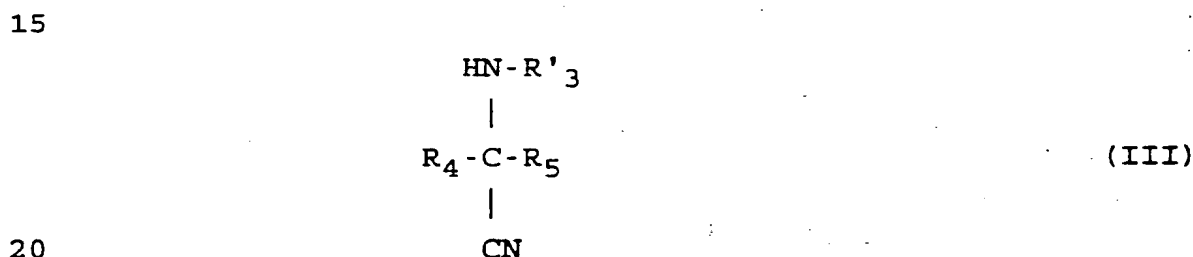
35 desdits produits de formule (I).

5) Procédé de préparation des produits de formule (I), telle

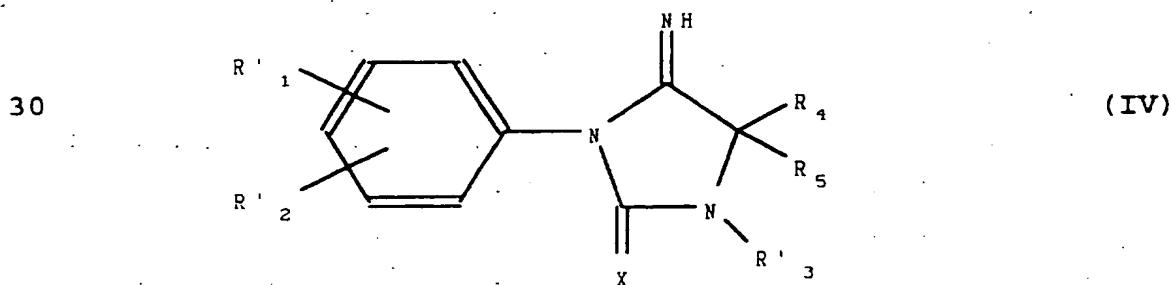
que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que :  
 soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :



10 dans laquelle  $R'_1$  et  $R'_2$  ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour  $R_1$  et  $R_2$ , dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et X a la signification indiquée à la revendication 1, avec un produit de formule (III) :

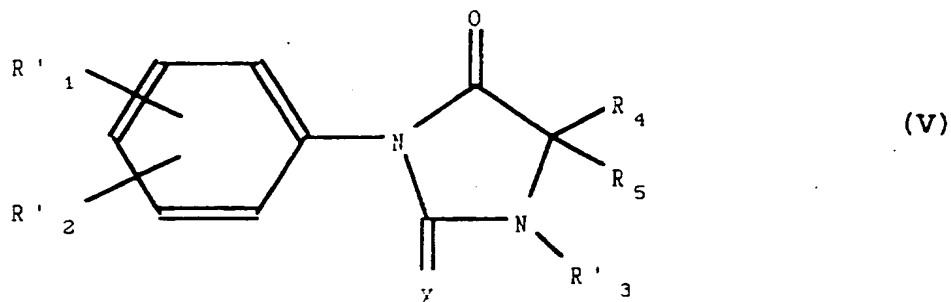


dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  ont les significations indiquées à la revendication 1 et  $R'_3$  a la signification indiquée à la revendication 1 pour  $R_3$ , dans lesquelles les éventuelles  
 25 fonctions réactives sont éventuellement protégées, pour obtenir un produit de formule (IV) :



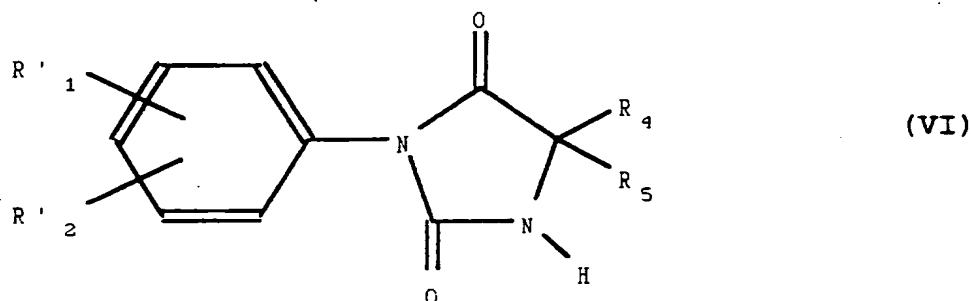
35 dans laquelle X,  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont les significations indiquées ci-dessus,  
 que l'on transforme en un produit de formule (V) :

5



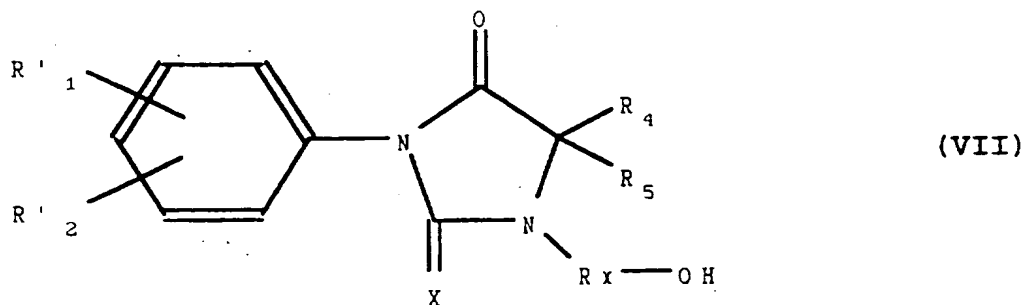
dans laquelle X, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les  
 10 significations indiquées ci-dessus,  
soit l'on fait agir un produit de formule (VI) :

15



20 dans laquelle R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations  
 indiquées ci-dessus, avec un réactif de formule Hal-R'<sub>3</sub> dans  
 laquelle R'<sub>3</sub> a la signification indiquée ci-dessus, et Hal  
 représente un atome d'halogène pour obtenir les produits  
 correspondants de formule (V) telle que définie ci-dessus,  
 25 dans laquelle X représente un atome d'oxygène,  
soit l'on fait agir sur un produit de formule (VII) :

30



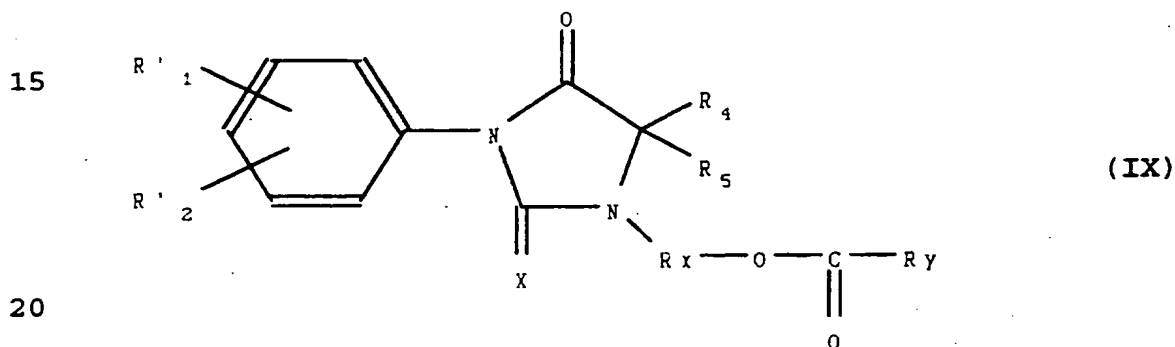
35

dans laquelle R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et X ont les significations  
 indiquées ci-dessus,  
 et Rx représente un radical aryle, arylalkyle, alkyle, alké-

nyle ou alkynyle, linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 10 atomes de carbone, que l'on soumet :  
ou bien à l'action d'un composé de formule (VIII) :

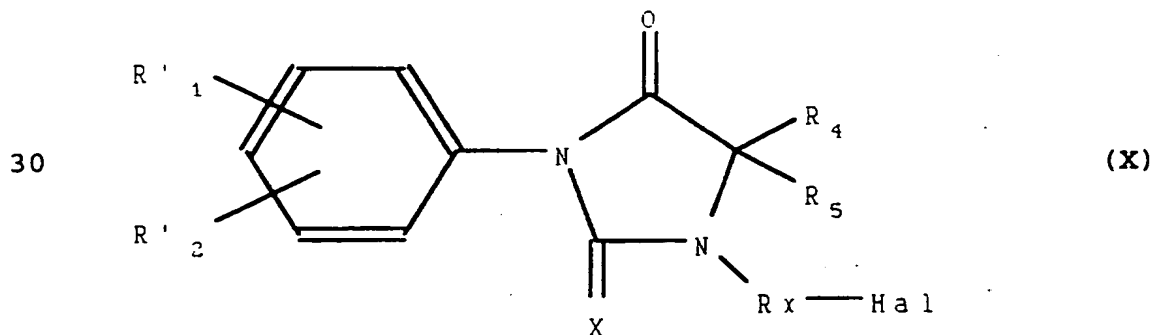


dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Ry représente un radical choisi parmi les radicaux alcoxy, acyloxy, cycloalcoxy, hydroxyalkyle ou alcoxyalkyle, tels que définis ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (IX) :



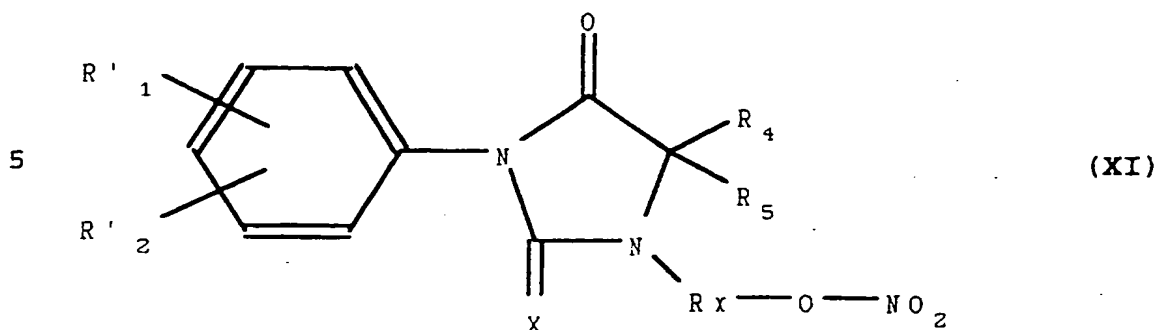
dans laquelle R'1, R'2, R4, R5, X, Rx et Ry ont les significations indiquées ci-dessus,

ou bien à une réaction d'halogénéation pour obtenir un produit de formule (X) :



35 dans laquelle R'1, R'2, R4, R5, X, Rx et Hal ont les significations indiquées ci-dessus,

que l'on soumet à l'action de nitrate d'argent pour obtenir le produit de formule (XI) :



10 dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $X$ ,  $R_x$  et  $Hal$  ont les significations indiquées ci-dessus, produits de formules (IV), (V), (IX) et (XI) que, si nécessaire ou si désiré, pour obtenir des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, l'on peut soumettre à

15 l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) le cas échéant transformation du groupement  $>C=S$  que peut représenter  $>C=X$  en groupement  $>C=O$ ,
- b) libération du radical  $OH$  que peut porter  $R'_3$ ,
- 20 c) réaction d'estérification ou éthérification du radical  $OH$  que peut porter  $R_3$ ,
- d) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs,
- e) le cas échéant action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification,
- 25 f) réaction de dédoublement des formes racémiques, lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.
- 30 6) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telles que définies aux revendications 1 à 4, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou
- 35 avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de formule (I).
- 7) A titre de médicaments, les produits suivants :  
- carbonate de 4-(3-(4-cyano-3-(trifluorométhyl)phényl)-5,5-

diméthyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)butyle et de 1-méthyl-éthyle,

- 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-(4-nitrooxybutyl)-1 imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)benzonitrile,

5 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables, desdits produits de  
10 formule (I).

8) Les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 6 et 7.

9) A titre de produits industriels nouveaux, les produits de  
15 formules (IV) et (V) telles que définies à la revendication 5.

10) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 4, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des adénomes et des  
20 néoplasies de la prostate ainsi que de l'hypertrophie bénigne de la prostate, seul ou en association avec des analogues de la LHRH, au traitement d'affections cutanées telles que l'acné, l'hyperséborrhée, l'alopecie ou l'hirsutisme ou en diagnostic en imagerie médicale.

25 11) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 4, dans laquelle  $R_3$  représente un radical substitué par le radical nitrooxo, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement d'affections cutanées telle l'acnée, l'alopecie ou  
30 l'hirsutisme.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 96/02029

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D233/72 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 18794 A (ROUSSEL UCLAF ;CLAUSSNER ANDRE (FR); GOUBET FRANCOIS (FR); TEUTSCH 13 July 1995 see page 64, line 3 - line 5; claim 1 ---	1-11
X	FR 2 693 461 A (ROUSSEL UCLAF) 14 January 1994 see claim 1 -----	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 1997

Date of mailing of the international search report

19.03.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B



information on patent family members

PCT/FR 96/02029

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den Internationale No  
PCT/FR 96/02029

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07D233/72 A61K31/415

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 95 18794 A (ROUSSEL UCLAF ;CLAUSSNER ANDRE (FR); GOUBET FRANCOIS (FR); TEUTSCH) 13 Juillet 1995 voir page 64, ligne 3 - ligne 5; revendication 1	1-11
X	FR 2 693 461 A (ROUSSEL UCLAF) 14 Janvier 1994 voir revendication 1	1-11

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 Mars 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19.03.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

De Jong, B

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

### Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 96/02029

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9518794 A	13-07-95	FR 2715402 A	28-07-95
		FR 2724169 A	08-03-96
		AU 1457395 A	01-08-95
		CA 2180379 A	13-07-95
		EP 0738263 A	23-10-96
		FI 962754 A	04-07-96
		ZA 9500057 A	05-01-96
<hr/>			
FR 2693461 A	14-01-94	AU 3987693 A	13-01-94
		CA 2097248 A	09-01-94
		CN 1081182 A	26-01-94
		EP 0580459 A	26-01-94
		HU 64527 A	28-01-94
		HU 9500325 A	28-09-95
		JP 6073017 A	15-03-94
		US 5411981 A	02-05-95
		ZA 9303786 A	30-05-94
<hr/>			

